



EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS E SEUS EFEITOS NO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL: RESULTADOS PRELIMINARES DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA¹

**Daiane Letícia Roos Zwirtes², Beatriz dos Santos Carvalho³, Karine Josibel Velasques
Stoelben⁴, Iara Denise Endruweit Battisti⁵**

¹ Pesquisa desenvolvida no Programa de Mestrado da Universidade Federal da Fronteira Sul.

² Mestranda do Programa de Pós Graduação em Desenvolvimento e Políticas Públicas. E-mail: daianezwirtes@gmail.com

³ Pós-doutoranda em desenvolvimento e políticas públicas, Universidade Federal da Fronteira Sul.

⁴ Pós-doutoranda, CHEO Research Institute – Ottawa.

⁵ Professora Dra. na Universidade Federal da Fronteira Sul. E-mail: iara.battisti@uffs.edu.br

RESUMO

Introdução: Há crescentes evidências que associam exposição a agrotóxicos com agravos à saúde, dentre estes, os transtornos do neurodesenvolvimento. **Objetivo:** investigar a associação entre a exposição pré natal aos agrotóxicos e sua relação com a ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento. **Método:** Esta revisão sistemática da literatura está cadastrada no PROSPERO sob número CRD42022361861. Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed e Embase. Somente estudos em humanos, que avaliam a exposição pré-natal de gestantes a agrotóxicos utilizados na agricultura e a ocorrência de e transtornos do neurodesenvolvimento foram incluídos. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma e data de publicação. **Resultados:** foram identificados 767 títulos nas bases eletrônicas, sendo 527 no PubMed e 240 na Embase. Após a seleção segundo título e resumo, 216 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. **Conclusão:** A análise inicial mostra associação entre exposição precoce a agrotóxicos e transtornos do neurodesenvolvimento.

INTRODUÇÃO

Os efeitos dos agrotóxicos na saúde humana têm sido uma preocupação crescente na medida em que o consumo desses produtos cresce no mundo. Os agrtóxicos são definidos como substâncias usadas para matar, repelir ou reduzir qualquer praga (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). O Brasil se consagrou como o maior mercado consumidor de agrotóxicos do mundo, desde 2008 (PORTO, 2012).

Há crescentes evidências que associam exposição a agrotóxicos com agravos à saúde, dentre estes, os transtornos do neurodesenvolvimento (BOUCHARD, 2010; LONDON, 2012). Os mesmos são caracterizados por déficits de desenvolvimento na cognição, linguagem, comportamento e/ou habilidades motoras que causam prejuízo nos campos pessoal, social, acadêmico e/ou ocupacional (THAPAR, 2017). De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) os transtornos do Neurodesenvolvimento



abrangem as Deficiências Intelectuais, os Transtornos da Comunicação, Transtorno do Espectro Autista, Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Transtorno Específico da Aprendizagem, Transtornos Motores e Outros Transtornos do Neurodesenvolvimento. Como o cérebro humano é particularmente mais suscetível à neurotoxicidade durante a vida fetal, e pelo fato de os agrotóxicos atravessarem a barreira placentária e hematoencefálica (RICE, 2000; BRADMAN, 2003), o período pré-natal é considerado crítico quando se trata da exposição aos agrotóxicos.

Estudos sobre o controle de resíduos de agrotóxicos no Brasil colocam em pauta um importante problema de saúde pública no país, decorrente dos contextos social, político e econômico em que está inserido. No cenário internacional já existem revisões que abordam o tema sobre a associação entre agrotóxicos e neurodesenvolvimento (QUEZADA, 2013; ALZAGA, 2013), porém são necessários estudos atuais e que delimitem com mais especificidade alguns fatores.

Neste sentido, este trabalho tem o objetivo de investigar a associação entre a exposição pré natal aos agrotóxicos e sua relação com a ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura conduzida segundo as recomendações do do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)*. Esta revisão está cadastrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)* sob número CRD42022361861.

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed e Embase. Para definir os descritores utilizados para levantamento na literatura foi realizada uma pesquisa no sistema DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), no MeSH (*Medical Subject Headings*) e Embase Subject Headings (EMTREE). A estratégia de pesquisa baseou-se no acrônimo PECOS (P: população; E: exposição; C: comparação; O: outcome/desfecho; S: survey/tipo de estudo) para estudos observacionais, assim definida:

- **População (P):** crianças;
- **Exposição (E):** exposição a agrotóxicos;
- **Comparação (C):** não aplicável;



- **Outcome/Desfecho (O):** apresentar algum distúrbio do neurodesenvolvimento: Deficiências Intelectuais, Transtornos da Comunicação, Transtorno do Espectro Autista, Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade, Transtorno Específico da Aprendizagem, Transtornos Motores e Outros Transtornos do Neurodesenvolvimento.
- **Survey/tipo de estudo (S):** estudos observacionais, com delineamento transversal, caso-controle e coorte.

Os termos utilizados na estratégia de busca estão apresentados no Quadro 1.

P (população)	Infant [Mesh] OR "Infant, Newborn"[Mesh] OR Child [Mesh] OR Baby OR Babies OR "Child Development" [Mesh] OR infant* OR "Infant, Newborn" OR Child* OR "Child Development"
E (exposição)	Pesticides [Mesh] OR Herbicides [Mesh] OR Insecticides [Mesh] OR "Fungicides, Industrial" [Mesh] OR Fungicide* OR Organophosphates [Mesh] OR Agrochemicals [Mesh] OR "organophosphate pesticide" OR Chlorpyrifo* [Mesh] OR Neurotoxicant* OR "Carbamate pesticide" OR Carbofuranphenol OR Pyrethrins [Mesh] OR "Persistent organic pollutants" [Mesh] OR "Pyrethroid Pesticides" OR "Hydrocarbons, Chlorinated" [Mesh] OR Organochlorine* OR Pesticide* OR Herbicide* OR Insecticide* OR Organophosphate* OR Agrochemical* OR Pyrethrin* OR Persistent organic pollutants
C (comparação)	"Pregnant Women" [Mesh] OR Pregnancy [Mesh] OR Pregnant OR "Maternal Exposure" [Mesh] OR "Prenatal exposure" OR prenatal OR "in utero" OR "Pregnant Women" OR Pregnancy OR "Maternal Exposure"
O (outcome)	"Neurodevelopmental Disorders" [Mesh] OR Neurodevelopment OR "neuro behavior" OR "Autism Spectrum Disorder" [Mesh] OR "Autistic Disorder" [Mesh] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" [Mesh] OR "Intellectual Disability" [Mesh] OR "Communication Disorders" [Mesh] OR "Learning Disabilities" [Mesh] OR Dyscalculia [Mesh] OR Dyslexia [Mesh] OR "Specific Learning Disorder" [Mesh] OR "Motor Skills Disorders"[Mesh] OR "Stereotypic Movement Disorder" [Mesh] OR "Tic Disorders" [Mesh] OR "Rett Syndrome" [Mesh] OR ADHD OR "Neurodevelopmental Disorders" OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Autistic Disorder" OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" OR "Intellectual Disability" OR "Communication Disorders" OR "Learning Disabilities" OR Dyscalculia OR Dyslexia OR "Specific Learning Disorder" OR "Motor Skills Disorders" OR "Stereotypic Movement Disorder" OR "Tic Disorders" OR "Rett Syndrome"



Em uma planilha eletrônica, os títulos dos artigos foram organizados, para cada base de dados separadamente, para fins de conferência de duplicatas. A lista final de artigos selecionados foi analisada cegamente por dois revisores que inicialmente realizaram uma seleção segundo os critérios analisados nos títulos e resumos de cada artigo.

A etapa seguinte será verificar quais artigos contemplam os critérios de inclusão e exclusão: (a) estudos em humanos; (b) que avaliam a exposição pré-natal de gestantes; (c) a agrotóxicos utilizados na agricultura e; (d) a ocorrência de e transtornos do neurodesenvolvimento. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma e data de publicação dos artigos.

RESULTADOS

A partir dos termos selecionados, foram identificados 767 títulos nas bases eletrônicas, sendo 527 no PubMed e 240 na Embase. Após a seleção segundo título e resumo, 216 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Um fluxograma detalhando o processo de busca, identificação, triagem e elegibilidade dos estudos é apresentado na Figura 1.

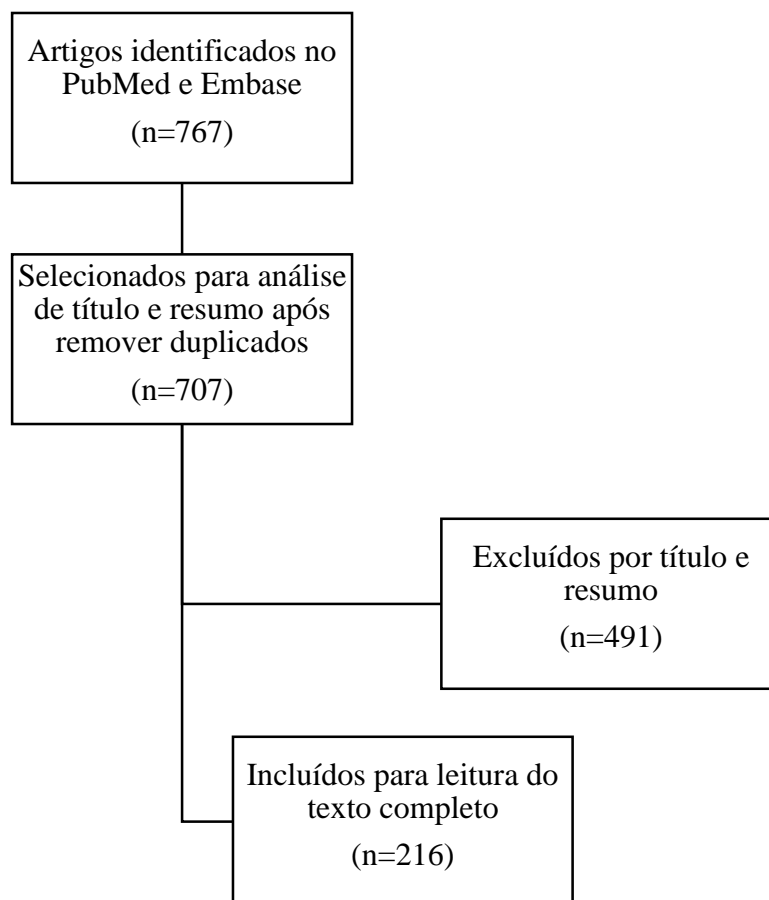


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



DISCUSSÃO

No presente estudo, relatamos associações entre a exposição aos agrotóxicos e a ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento. Estudos selecionados para leitura do texto completo, como o de Chilipweli e colaboradores, concluiu que, crianças de mães submetidas a exposição aos agrotóxicos durante a gestação tem mais chances de comprometimento no neurodesenvolvimento. Neste estudo foram avaliadas 286 gestantes que trabalhavam em plantações de tomate na Tanzânia e eram expostas a agrotóxicos de forma direta. Desde o nascimento até os 6 anos de idade as crianças foram acompanhadas e avaliadas com instrumentos que analisam o neurodesenvolvimento (CHILIPWELI, 2021).

A exposição ambiental a certas categorias de agrotóxicos pode aumentar o risco de defeitos do tubo neural, com estimativas de efeito maior para proximidade residencial, conforme demonstrado no estudo de Rull (2006). Mães expostas a combinações de dois ou mais agrotóxicos podem ter um risco maior de ter um bebê afetado por distúrbios do neurodesenvolvimento.

Corroborando com os achados, a revisão sistemática de Quezada (2013) reforça a hipótese de que os agrotóxicos atuam negativamente no neurodesenvolvimento infantil. Esta influência é ainda maior quando a exposição ocorre durante o período intrauterino ou no primeiro ano de vida, pois este é um período crítico para o desenvolvimento do sistema neural. Dos 27 artigos analisados, 26 associaram os efeitos negativos dos agrotóxicos no desenvolvimento neurocomportamental.

Outro estudo selecionado para leitura na íntegra foi o de Eskenazi (2013) e colaboradores, realizado na Califórnia. Este estudo mediu a concentração de pesticidas em amostras de soro materno pré-natal e infantil e examinou sua associação com a atenção, funcionamento motor e cognição das crianças aos 5 e 7 anos de idade. O estudo concluiu que a exposição pré-natal aos pesticidas está associada com pior atenção, coordenação motora fina e cognição de crianças em idade escolar.

No estudo de Chilipweli foi utilizado o questionário de o Malawi (M-DAT), que é a ferramenta de triagem aprovada para ser usada na Tanzânia para avaliação do desenvolvimento infantil, pois é culturalmente apropriada. Já no estudo de Eskenazi diferentes ferramentas foram utilizadas para a avaliação do neurodesenvolvimento, como escala de Problemas de Atenção e a escala de Problemas de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) orientada pelo DSM-IV, além das crianças serem avaliadas no *Conners' Kiddie Continuous Performance Test (K-CPT)*,



uma tarefa de vigilância computadorizada de 7 minutos que avalia o tempo de reação, precisão e controle de impulso. Também foi examinada a pontuação contínua do Índice de Confiança do TDAH, que indica a probabilidade de que as crianças sejam classificadas corretamente como portadoras de TDAH clínico. Para avaliação da função motora, nas idades de 5 e 7 anos, as habilidades motoras grossas das crianças foram avaliadas usando subescalas selecionadas das *Escalas McCarthy* de Habilidades Infantis. E para avaliação do funcionamento cognitivo foi utilizada a escala *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*, 3ª edição (WPPSI-III).

A exposição aos agrotóxicos foi analisada através de amostras de sangue e urina no estudo de Eskenazi, já no de Chilipweli foi utilizada uma lista de verificação e um questionário para observar e avaliar a exposição materna. Apesar das diferentes metodologias utilizadas para a condução da pesquisa, observa-se que ambos artigos indicam a relação existente entre a exposição pré-natal aos agrotóxicos e a ocorrência de transtornos do neurodesenvolvimento.

CONCLUSÕES

Em conclusão, os estudos analisados inicialmente encontraram associação entre exposição precoce a agrotóxicos e transtornos do neurodesenvolvimento. Além da observação de que a exposição aos agrotóxicos no período pré natal leva a níveis alterados de desempenho nas avaliações para os transtornos do neurodesenvolvimento realizadas através de testes específicos e questionários, também são encontrados níveis séricos destes poluentes nas mães e crianças expostas.

Com isso, constatamos que quando se tratam de estudos a respeito da exposição precoce a agrotóxicos e o desenvolvimento de transtornos do neurodesenvolvimento, os dados e resultados apresentados devem ser considerados com cautela, devido às limitações metodológicas e também à falta de correlação com fatores genéticos e sociais relacionados. Espera-se que os resultados obtidos nesta revisão sistemática possam contribuir para o desenvolvimento de outros estudos, que incluam também fatores genéticos e ambientais. Conhecendo suas limitações, é necessário continuar e aprimorar estudos futuros para um melhor entendimento da correlação entre agrotóxicos e transtornos do neurodesenvolvimento.

Em contraste com os fatores genéticos que interferem no neurodesenvolvimento infantil, que são irreversíveis, os fatores ambientais são modificáveis. Desta forma são necessários investimentos em políticas públicas e ações que visem a abordagem do assunto. Assim, a partir do exposto, é necessária uma estratégia de abordagem urgente para reduzir o uso de agrotóxicos



e incentivar a adoção de práticas agroecológicas a fim de garantir a redução de riscos à saúde humana e ambiental.

PALAVRAS-CHAVE: Praguicidas; Exposição a praguicidas; Deficiências do Desenvolvimento.



REFERÊNCIAS

ALZAGA, B. G. et al. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. **Toxicol Lett.**, v.230, n.2, p.104-121, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BOUCHARD, M. F.; BELLINGER, D. C.; WRIGHT, R. O.; WEISSKOPF, M. G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. **Pediatrics.**, v.125, n.6, p.e1270-e1277, 2010.

BRADMAN, A.; BARR, D. B.; CLAUS HENN, B.G.; DRUMHELLER, T.; CURRY, C.; ESKENAZI B. Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. **Environ. Health Perspect.**, v.111, p.1779–1782, 2003.

CHILIPWELI, P. M.; NGOWI A. V.; MANJI, K. Maternal pesticide exposure and child neurodevelopment among smallholder tomato farmers in the southern corridor of Tanzania. **BMC Public Health**, v. 21, n. 171, 2021.

ESKENAZI, B. et al. In Utero and Childhood Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposures and Neurodevelopment in the CHAMACOS Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 121, n. 2, 2013.

LONDON, L. et al. Neurobehavioral and neurodevelopmental effects of pesticide exposures. **Neurotoxicol.**, v. 33, n. 4, p. 887-896, 2012.

PORTO, M. F.; SOARES, W. L. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. **Rev Bras Saude Ocup.**, v. 37, n. 125, p. 17-50, 2012.

QUEZADA, M.T.M. et al. Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: A systematic review. **Neurotoxicology**. V. 39, p. 158–168, 2013.

RICE, D.; BARONE, S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. **Environ. Health Perspect.**, v. 108, p. 511–533, 2000.

RULL, R., RITZ, P. B., SHAW, G. M. Defeitos do tubo neural e proximidade residencial materna para aplicações de pesticidas agrícolas. **Am J Epidemiologia**. V. 15, n. 163, p. 743-53, 2006.

THAPAR, A.; COOPER, M.; RUTTER, M. Neurodevelopmental disorders. **Lancet Psychiat.**, v. 4, p. 339–46, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chemical safety: Pesticides Geneva: WHO, 2020**. 2020. Disponível em: <http://www.who.int/topics/pesticides/en/>. Acesso em: 15 fev. 2020.